

# Centrum für Chronische Immundefizienz – CCI

Immundefizienz erkennen – verstehen - behandeln

## Jahresbericht 2023

[www.uniklinik-freiburg.de/cci](http://www.uniklinik-freiburg.de/cci)  
[cci-uni@uniklinik-freiburg.de](mailto:cci-uni@uniklinik-freiburg.de)



Dieser Jahresbericht entstand in Zusammenarbeit von  
Prof. Dr. Stephan Ehl, Med. Direktor und Sprecher CCI  
Prof. Dr. Toni Cathomen, Wiss. Direktor CCI  
Dr. Heike Ufheil, Wiss. Koordinatorin CCI  
Luis Meister, Zentrumskoordinator CCI

## Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort.....	5
2	Darstellung des Zentrums .....	6
	2.1 Zusammenfassung .....	6
	2.2 Struktur des CCI (Stand 2023) .....	6
	2.3 Unsere Partner*innen.....	7
	2.4 Beteiligte Einrichtungen stellen sich vor .....	8
	2.4.1 Abteilung „Immunologie“ der Fakultät für Biologie .....	8
	2.4.2 Experimentelle und Translationale Rheumatologie.....	8
3	Medizinischer Bericht .....	9
	3.1 Leistungsangebot.....	9
	3.2 Leistungskennzahlen der Sektion Immundefizienz in der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie.....	10
	3.3 Leistungskennzahlen der Abteilung Pädiatrische Immunologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin .....	10
	3.4 Leistungskennzahlen der <i>Advanced Diagnostic Unit</i> (ADU) des Instituts für Immundefizienz .....	11
	3.5 Tätigkeitsbericht.....	11
4	Wissenschaftlicher Bericht .....	12
	4.1 Forschungsprojekte .....	12
	4.2 Klinische Studien .....	12
	4.3 Ausgesuchte Publikationen .....	14
	4.4 Neue Verbundforschungsprojekte.....	16
	4.4.1 SFB1160.....	16
	4.4.2 editCCR5 .....	16
5	Nachwuchsförderung .....	17
	5.1 <i>IMMediate Advanced Clinician Scientist</i> -Programm .....	17
	5.2 CCI-Graduiertenprogramm.....	17
6	Pressemitteilungen 2023.....	18
7	Veranstaltungen 2023 .....	19
	7.1 PhD Retreat .....	19
	7.2 PI/Postdoc Retreat.....	19
	7.3 ZTZ+IMITATE Network Symposium mit Sommer-Party 2023.....	20
8	Anhang.....	21



# 1 Vorwort

Liebe Leserin, lieber Leser,

im Jahr 2023 hat das Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) erneut bemerkenswerte Fortschritte in der Forschung, Diagnostik und Behandlung von Immundefizienz-Erkrankungen erzielt. Dieser Jahresbericht gibt Ihnen einen umfassenden Einblick in die vielfältigen Aktivitäten und Errungenschaften unseres Zentrums.

Unsere Arbeit in diesem Jahr war geprägt von wichtigen wissenschaftlichen Durchbrüchen, darunter die Entwicklung und Durchführung klinischer Studien, die zu neuen Erkenntnissen und Behandlungsstrategien führen, die Entwicklung neuer Therapien für seltene Immunerkrankungen sowie innovative Ansätze in der Genom-Editierung. Auch die Fortsetzung bzw. Neuimplementierung zweier Verbundprojekte (der DFG-geförderte SFB1160 unter Leitung von Prof. Ehl und das BMBF-geförderte editCCR5-Projekt, koordiniert von Prof. Cathomen) sowie die Förderung junger Wissenschaftler\*innen durch unser strukturiertes Graduiertenprogramm und die Clinician-Scientist-Programme sind Meilensteine, auf die wir besonders stolz sind.

Ein bedeutender Schritt in diesem Jahr war die Aufnahme von Professorinnen Marta Rizzi und Susana Minguet in den Vorstand des CCI. Beide haben mit ihren herausragenden wissenschaftlichen Leistungen und ihrem Engagement wesentliche Beiträge zur Weiterentwicklung unseres Zentrums geleistet. Professorin Marta Rizzi hat durch ihre Forschung im Bereich der Rheumatologie und Immunologie neue therapeutische Ansätze entwickelt, die die Behandlung von immunvermittelten Erkrankungen revolutionieren werden. Professorin Susana Minguet hat mit ihrer Arbeit in der synthetischen Immunologie bahnbrechende Fortschritte erzielt, insbesondere bei der Entwicklung von Strategien zur Krebsbekämpfung durch Optimierung der Immunzelltherapie.

Unser besonderer Dank gilt unseren engagierten Mitarbeitenden, deren unermüdlicher Einsatz und Leidenschaft für Wissenschaft und Patientenversorgung diese Erfolge erst möglich gemacht haben, sowie unseren Patient\*innen und deren Angehörigen für ihr Vertrauen, das uns täglich motiviert, unsere Arbeit mit Hingabe fortzusetzen.

Ich lade Sie herzlich ein, sich auf den folgenden Seiten über unsere vielfältigen Aktivitäten und Erfolge im Jahr 2023 zu informieren. Möge dieser Bericht nicht nur unsere Leistungen widerspiegeln, sondern auch unsere gemeinsame Vision und unser unermüdliches Engagement, das Leben von Menschen mit Immundefekten zu verbessern.

*Prof. Dr. Toni Cathomen*  
*Wissenschaftlicher Direktor des CCI*

Im Juni 2024

## 2 Darstellung des Zentrums

### 2.1 Zusammenfassung

Das Centrum für Chronische Immundefizienz (*Center for Chronic Immunodeficiency, CCI*) führt die wissenschaftlichen und klinischen Aktivitäten im Bereich Immundefizienz am Universitätsklinikum Freiburg zusammen und vertritt diese nach außen. Mitglieder des CCI sind klinische und wissenschaftliche Einrichtungen mit inhaltlichem Bezug zu Immundefizienz-Erkrankungen, die in diesem Zentrum interdisziplinär und kooperativ zusammenarbeiten.

Ziel des CCI ist es, von Immundefizienzerkrankungen zu lernen, wie das menschliche Immunsystem funktioniert und dieses Wissen zu nutzen, um Diagnostik und Therapie von Patient\*innen mit Erkrankungen des Immunsystems zu verbessern. Das CCI will als nationales Referenzzentrum mit internationalem Anspruch maßgeblich die Entwicklung der immunologischen Forschung und ihrer translationalen Anwendung vorantreiben.

Um dieses Ziel zu erreichen, dient das CCI als altersübergreifendes Portal für Kinder und Erwachsene mit Immundefizienzerkrankungen. Es koordiniert die CCI-Konferenz, ein interdisziplinäres Forum mit dem Auftrag, Entscheidungen zu Diagnostik, Therapie und wissenschaftlicher Untersuchung von Patient\*innen zu treffen sowie Leitlinien zu Diagnostik und Therapie zu erstellen. Es koordiniert die CCI-Forschungskonferenz, ein wissenschaftliches Forum der CCI-affilierten Forschungsgruppen, sowie die Lehre in diesem Bereich, einschließlich eines strukturierten Promotions-Programms. Darüber hinaus stärkt das CCI die (inter-)nationale Sichtbarkeit der genannten Strukturen durch Mitgliedschaft in internationalen Forschungs- und Versorgungsnetzwerken. Damit trägt es zu einer stetig steigenden Qualität der Versorgung von Patient\*innen mit Immundefizienz-Erkrankungen bei.

### 2.2 Struktur des CCI (Stand 2023)



## 2.3 Unsere Partner\*innen

Die erfolgreiche Überführung in die Nachhaltigkeit nach Ende der BMBF-Förderung verdankt das CCI der exzellenten Interaktion mit seinen klinischen und wissenschaftlichen Partner\*innen. Die nahtlose Zusammenarbeit ist die Voraussetzung für hervorragende Klinik und Forschung zum Wohle unserer Patient\*innen.

### 1. HSCT Pädiatrische Immundefekte; Schnittstelle Hämatologie

Prof. Dr. T. Feuchtinger PD Dr. B. Strahm



### 2. HSCT Immundefekte Erwachsene; Schnittstelle Hämatologie

Prof. Dr. J. Duyster PD Dr. R. Marx



### 3. Schnittstelle Pädiatrie/ Intensivmedizin

Prof. Dr. U. Spiekercötter



### 4. Schnittstelle Infektiologie/ IBD

Prof. Dr. R. Thimme



Prof. Dr. S. R. Rieg



### 5. Schnittstelle Pathologie

Prof. Dr. M. Werner



PD Dr. Dr. C. Schell



### 6. Schnittstelle Mikrobiologie/ Virologie

Prof. Dr. H. Hengel



Prof. Dr. G. Häcker



### 7. Schnittstelle Statistik/ Klinische Studien

Prof. Dr. H. Binder



Dr. B. Lang



### 8. MPI

Dr. T. Boehm



Dr. A. Rambold



## 2.4 Beteiligte Einrichtungen stellen sich vor

### 2.4.1 Abteilung „Immunologie“ der Fakultät für Biologie



Prof. Dr. Susana Minguet



Prof. Dr. Wolfgang Schamel

The CCI's concept of combining basic immunological research with diagnostics, clinical research and patient care has proven to be unique and highly successful. The Faculty of Biology supports basic research and contributes to the vision and mission of the CCI with two departments. First, the Department of Immunology, headed by Prof. Wolfgang Schamel, which has been part of the CCI since its inception, and now the new Department of Synthetic Immunology, led by Heisenberg Prof. Susana Minguet, who has joined the CCI in 2023.

Both departments share a common goal and have joined forces to understand the molecular mechanisms by which the immune system's T cells recognize and activate pathogens. T cell activation is key to our survival in a world full of potential pathogens. T cells kill virus-infected cells to prevent the spread and further infection of the virus, help B cells to produce effective antibodies against the pathogen, and control the development of inflammatory responses.

With their unique expertise and established methods, both departments have been key to understanding the molecular consequences of mutations previously identified in immunodeficient patients. On the one hand, Prof. Schamel's department has elucidated the first steps of T cell activation and is currently analyzing how T cells integrate the multiple signals they receive. On the other hand, Prof. Minguet's group has been instrumental in the study of unique mutations in the kinase that mediates the very first steps of T cell activation upon encounter with a pathogen. These mutations have been identified by the CCI in immunocompromised patients.

Patients with immunodeficiencies have an increased risk of developing cancer. T cells are critical elements of the immune system that recognize and eliminate tumor cells. Indeed, harnessing the potential of T cells to eliminate tumors has revolutionized cancer treatment in recent years. Using modern synthetic and creative approaches, the departments of Prof. Schamel and Prof. Minguet are developing novel strategies to unleash the full potential of T cells to fight cancer. For example, novel receptors have been developed to redirect T cells to tumor cells and to rewire T cell functions to ensure an effective and durable anti-tumor response that prevents tumor relapse.

### 2.4.2 Experimentelle und Translationale Rheumatologie



Prof. Dr. Marta Rizzi

The W3 Professorship in Experimental and Translational Rheumatology, held by Dr. Marta Rizzi, has been established at the University of Freiburg and the Medical Center – University of Freiburg. This position aims to strengthen the fields of Clinical Immunology, Immunopathology, Inflammation and Infection through focused research on immuno-mediated diseases, personalized medicine, innovative diagnostic tools and knowledge transfer from the clinic to the research laboratory and back.

Prof. Rizzi's research centers on B-cells within the human immune system, balancing specificity against pathogens and tolerance to self-cells. The comprehensive program spans basic research to clinical application, with significant translational efforts to develop new therapies based on fundamental findings.



The research goals and methodologies of the professorship include basic research, interdisciplinary translational research, and therapy research/precision medicine. In basic research, the focus is on investigating early human B-cell development and peripheral B-cell activation mechanisms, utilizing high-throughput technologies and in-vitro models to explore B-cell biology, examining the impact of cytokine signals and IKZF transcription factors on B-cell development, and enhancing in-vitro culture systems for B-cell differentiation from hematopoietic stem cells.

In interdisciplinary translational research, the aim is to develop specific disease models to study B-cell responses and tolerance mechanisms. This involves collaborations with experts in primary immunodeficiencies, dermatology, virology, and hematology to explore B-cell dysfunction in various diseases. Specific focus areas include ANCA-associated vasculitis and antiphospholipid syndrome, with the goal of identifying biomarkers that predict disease relapse and treatment response.

In therapy research and precision medicine, the goal is to identify new therapeutic targets for B-cells and repurpose existing drugs. Clinical trials, such as the study on CTLA-4 Ig (Abatacept) in rheumatoid arthritis, are conducted to understand drug effects on the immune system. Collaboration with the pharmaceutical industry is essential to investigate targeted therapies.

Technological and collaborative advances play a significant role in the research program. Advanced flow cytometry and mass cytometry are used for multidimensional analysis of B-cells. Bioinformatics expertise is implemented to handle complex data sets and support personalized medicine projects. The Biobank Immunology-Rheumatology in Freiburg is maintained and expanded, serving as a crucial resource for translational research.

Prof. Rizzi has extensive teaching experience in clinical immunology at the medical and biology faculties. She organizes, together with Anne Sophie Korganow at the University of Strasbourg the Bed and Bench Immunology (BBI) seminar and participates in the European B-Cell-Study Group School. Committed to mentoring, Prof. Rizzi supports the EIRA Mentoring Program, IMPATH Clinician Scientist Program, and EQUIP Medical-Scientist Program, fostering the careers of young researchers.

Prof. Marta Rizzi's W3 Professorship integrates basic and applied research to advance the understanding of B-cell biology in health and disease. The position strengthens interdisciplinary collaborations, supports the development of novel diagnostic and therapeutic approaches, and emphasizes the importance of personalized medicine in rheumatology and immunodeficiency. Her dedication to teaching and mentoring ensures the support to the next generation of clinician-scientists.

### **3 Medizinischer Bericht**

#### **3.1 Leistungsangebot**

Das CCI behandelt Patient\*innen mit angeborenen Immundefekten, Patient\*innen mit Infektanfälligkeit, Patient\*innen mit ungewöhnlichen Infektionen, Patient\*innen mit unklaren entzündlichen Erkrankungen sowie Patient\*innen mit Autoimmunität.

Die Versorgung erwachsener Patient\*innen findet in der *Sektion Immundefizienz der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie* statt, die Versorgung von Kindern in der *Abteilung*

*Pädiatrische Immunologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin* am Universitätsklinikum Freiburg. Um den Übergang zwischen der pädiatrischen und Erwachsenen Ambulanz zu begleiten, bietet das CCI eine Transitionssprechstunde an.

Ergänzt wird das medizinische Leistungsangebot durch ein immunologisches Routinelabor sowie ein spezialdiagnostisches Labor, die *Advanced Diagnostic Unit*. Dieses bietet funktionelle Untersuchungen zur vertiefenden Diagnostik von Immundefizienz-Erkrankungen an.

### 3.2 Leistungskennzahlen der Sektion Immundefizienz in der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie

<b>Medizinische Leistungskennzahlen</b>	2019	2020	2021	2022	<b>2023</b>
Patient*innen Erwachsene	1.477	1.426	1.429	1.440	<b>1.594</b>
Patient*innenkontakte	3.411	3.891	3.751	4.070	<b>4.295</b>
Anzahl Patient*innen PID Erwachsene <sup>1</sup>	935	683	893	869	<b>820</b>
Neudiagnosen Patient*innen PID Erwachsene <sup>1</sup>	154	104	118	188	<b>100</b>
Stammzelltransplantationen Erwachsene	1	3	0	2	<b>2</b>

<sup>1</sup>nur Patient\*innen mit einem primären Immundefekt

### 3.3 Leistungskennzahlen der Abteilung Pädiatrische Immunologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin

<b>Medizinische Leistungskennzahlen</b>	2019	2020	2021	2022	<b>2023</b>
Patient*innen Pädiatrie	339	377	375	348	<b>386</b>
Patient*innenkontakte	667	694	743	719	<b>880</b>
Anzahl Patient*innen PID Pädiatrie <sup>1</sup>	160	145	162	226	<b>156</b>
Neudiagnosen Patient*innen Pädiatrie <sup>1</sup>	63	60	44	88	<b>38</b>
Stammzelltransplantationen Pädiatrie	10	4	14	9	<b>10</b>

<sup>1</sup>nur Patient\*innen mit einem primären Immundefekt

### 3.4 Leistungskennzahlen der *Advanced Diagnostic Unit (ADU)* des Instituts für Immundefizienz

Diagnostische Leistungskennzahlen	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Diagnostik regional FR/Südbaden Patient*innen aus dem regionalen Einzugsgebiet	93	103	118	106	97	99
Diagnostik Deutschland Patient*innen aus dem überregionalen Einzugsgebiet, ganz Deutschland	1197	1.011	980	1.095	1.170	1.121
Diagnostik international Patient*innen aus dem Ausland	109	162	119	113	75	73
Diagnostik gesamt	1.399	1.276	1.217	1.314	1.342	1293

### 3.5 Tätigkeitsbericht

Unter den zahlreichen klinischen und präklinischen Therapie-orientierten Studien am CCI möchten wir 3 herausheben:

Unter der Koordination des CCI (Leitung **Carsten Speckmann**) wurde 2023 eine erste Bewertung des 2019 in Deutschland eingeführten Neugeborenen-Screening (NBS) zur Früherkennung schwerer kombinierter Immundefekte (SCID) vorgenommen. Seitdem wurden 1,9 Millionen Neugeborene gescreent, wobei 88 Kinder mit angeborener schwerer T-Zell-Lymphozytopenie diagnostiziert wurden, darunter 25 mit SCID, 17 mit "leaky" SCID/Omenn-Syndrom (OS) und 46 mit syndromalen Erkrankungen. In 88% der Fälle konnte eine genetische Diagnose gestellt werden. 26 Patienten erhielten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT), davon 23 innerhalb der ersten vier Lebensmonate. Erfreulicherweise waren 96% dieser Kinder beim letzten Nachuntersuchungstermin am Leben. Fünf Patienten mit syndromalen Erkrankungen wurden Thymus-transplantiert. Ein Patient wurde durch das TREC-NBS nicht erfasst und ein Fall ging nach einem unklaren Screening-Ergebnis verloren. Die Inzidenz für SCID/leaky SCID/OS in Deutschland liegt bei etwa 1:54.000 und entspricht damit den Beobachtungen aus Nordamerika und anderen europäischen Ländern.

Die Erforschung seltener Krankheiten in Deutschland wird durch Patientenregister erheblich unterstützt. Diese Register vernetzen medizinische Versorger und Forscher und sind besonders im Bereich seltener Erkrankungen von großer Bedeutung. Menschen mit angeborenen multi-organischen Autoimmunerkrankungen leiden häufig unter Entzündungen in mehreren Organen. GAIN (German genetic multi-organ Auto-Immunity Network) ist ein unter **Bodo Grimbacher** am CCI initiiertes Netzwerk, das sich auf die Erforschung und Optimierung der Therapie für diese Patientengruppe spezialisiert hat. Ein zentrales Teilprojekt dieses Netzwerks ist das GAIN-Register, das systematisch Daten von Patienten mit multi-organischen Autoimmunerkrankungen sammelt und für Forschungszwecke bereitstellt. Bisher wurden Daten von 486 Personen dokumentiert. Das GAIN-Register bietet eine umfassende Dokumentation, die weit über frühere Ansätze hinausgeht, indem es z.B. mit im Konsortium gesammelten Biomaterialien verknüpft wird. Durch die geplante Einbeziehung von Patientendaten, z.B. zur Lebensqualität, eröffnet sich ein neues Forschungsfeld.

In einer präklinischen Studie konnte von der Gruppe von **Peter Aichele** gezeigt werden, dass die **adoptive T-Zell-Therapie (ATCT)** Mäuse mit aktiver **hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH)** heilen kann. Diese Therapie wurde als erste Behandlungsoption bei akuter HLH im Mausmodell getestet. Überraschenderweise führte der Transfer kompetenter Immunzellen in einer Situation von Hyperinflammation nicht zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, sondern heilte die Mäuse und stoppte den Krankheitsprozess. ATCT etablierte langfristig einen Spenderzell-Chimärismus von CD8-T-Zellen und schützte die Mäuse vor Rückfällen, selbst wenn sie erneut mit Infektionen als Auslöser der Krankheit konfrontiert wurden. Ein bestimmtes Schwellenwert-Frequenzniveau von funktionell differenzierten T-Zellen wurde als Vorhersage-Biomarker für den therapeutischen Erfolg identifiziert. Diese Studie ist der erste Nachweis, dass ATCT bei aktiver HLH wirksam ist, und könnte den Weg für die zukünftige therapeutische Anwendung von ex vivo genkorrigierten autologen T-Zellen ebnen.

## 4 Wissenschaftlicher Bericht

### 4.1 Forschungsprojekte

Die folgende Tabelle listet Drittmittelprojekte auf, an denen CCI-Arbeitsgruppen federführend beteiligt waren.

<b>Förderinstitution</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>
BMBF + DZIF + DTKK	10	8	14	11
DFG	25	30	22	29
ESID	1	2	1	2
EU	6	5	13	8
Industrie	16	16	12	8
Spenden	1	0	0	0
Stiftungen	8	13	8	5
DAAD/Stipendien	4	8	6	6
<b>Anzahl gesamt</b>	<b>71</b>	<b>82</b>	<b>76</b>	<b>69</b>
	Verausgabte Drittmittel	Verausgabte Drittmittel	Drittmittel- einnahmen	<b>Drittmittel- einnahmen</b>
<b>Summe gesamt*</b>	<u>5.970.000€</u>	<u>5.310.000€</u>	<u>7.036.000€</u>	<u>5.848.000€</u>

\*Beim Vergleich der Kennzahlen ist zu beachten, dass seit 2022 die Drittmiteleinnahmen und nicht die verausgabten Drittmittel dargestellt werden.

### 4.2 Klinische Studien

Folgende klinische Studien wurden im Rahmen von Forschungsprojekten im Jahr 2023 von CCI-affilierten Arbeitsgruppen geleitet:

<b>Studie</b>	<b>Ansprechpartner*in</b>	<b>Zielgruppe</b>
ABACHAI	Prof. Dr. Bodo Grimbacher	Therapiestudie bei Patient*innen mit CTL-A 4 Insuffizienz oder LRBA Defizienz
AL-PID-Register	Dr. Anne Rensing-Ehl	Patient*innen mit chronisch benigner Lymphoproliferation und Autoimmunität

APDS-Register	Dr. Maria Elena Maccari	Registerstudie zu Patient*innen mit aktiviertem PI3-Kinase-Delta-Syndrom (APDS)
COVIM-Studie	Prof. Dr. Klaus Warnatz	Verbundprojekt „COVIM – Bestimmung und Nutzung von SARS-CoV-2 Immunität
CTLA4-Register	Prof. Dr. Bodo Grimbacher	Patient*innen mit Mutationen im Gen CTLA4.
editCCR5 (klinische Interventionsstudie)	Prof. Toni Cathomen Dr. Tatjana Cornu Dr. Claudia Wehr Dr. Matthias Müller	Sicherheit und Machbarkeit der Verabreichung von CCR5-editierten hämatopoetischen Stammzellen bei HIV-1-infizierten Patient*innen mit Lymphomen
FHL2/3-Studie	Prof. Dr. Stephan Ehl	Registerstudie zur Vorbereitung von NG-Screening und Gentherapie für Patienten mit FHL2/3
GAIN-Register	Prof. Dr. Bodo Grimbacher Prof. Dr. Stephan Ehl Prof. Dr. Klaus Warnatz	Registerstudie für Patient*innen mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen.
HLH-Register	Prof. Dr. Stephan Ehl	Registerstudie zu Patient*innen mit hämophagozytischer Lymphohistiozytose
NFKB1/2-Register	Prof. Dr. Bodo Grimbacher Prof. Dr. Klaus Warnatz	Patient*innen mit Mutationen in den Genen NFKB1 oder NFKB2
OMI-kids	Dr. Roland Elling Prof. Dr. Philipp Henneke	Mukosale Immunität und T-Zell-Immunität nach SARS-CoV-2-Omikron- Infektionen im Kindesalter
PRIMAL	Prof. Dr. Philipp Henneke	Postnatale Immunentwicklung unter Probiotika (randomisierte, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie an Frühgeborenen)
r-hIL-18BP in XIAP deficiency	Prof. Dr. Stephan Ehl	Therapiestudie bei Patienten mit XIAP Defizienz
WoHL-CVID	Prof. Dr. Alexandra Nieters	Arbeitsfähigkeit, Gesundheitskompetenz und Lebensqualität von Patient*innen mit Chronischem Variablem Immundefektsyndrom (CVID)
P-CID	Prof. Dr. Stephan Ehl PD Dr. Carsten Speckmann	Prospektive Beobachtungsstudie zur Transplantationsentscheidung bei Patient*innen mit kombiniertem Immundefekt.
SOCS1-Register	Prof. Dr. Stephan Ehl Anna Wolfers	Registerstudie zu Patient*innen mit SOCS1 Haploinsuffizienz

### 4.3 Ausgesuchte Publikationen

Insgesamt waren CCI-affilierte Autor\*innen (fett hervorgehoben) im Jahr 2023 an 53 Publikationen als Erst- oder Letztautor\*in beteiligt, die im Anhang vorgestellt werden. Sechs dieser 53 Publikationen, die in besonderer Weise den interdisziplinären und abteilungsübergreifenden Ansatz des CCI verkörpern, werden hier exemplarisch vorgestellt.

1. **Carusillo A, Haider S, Schäfer R, Rhiel M, Türk D, Chmielewski KO, Klermund J, Mosti L, Andrieux G, Schäfer R, Cornu TI, Cathomen T, Mussolino C.** A novel Cas9 fusion protein promotes targeted genome editing with reduced mutational burden in primary human cells. *Nucleic Acids Res.* 2023 May 22;51(9):4660-4673. doi: 10.1093/nar/gkad255. PMID: 37070192; PMCID: PMC10201422.

*Die Genomeditierung mit CRISPR-Cas ist ein vielversprechender Ansatz in der Gentherapie. In den letzten Jahren haben verschiedene Genomeditierungsstrategien klinische Anwendung gefunden. Diese Strategien basieren wesentlich auf der effizienten, aber fehleranfälligen nicht-homologen Endverknüpfung (NHEJ) zur Reparatur der Cas-induzierten DNA-Doppelstrangbrüche (DSB). Im Gegensatz dazu findet das auf der homologiegerichteten Reparatur (HDR) basierende präzise Editieren des Genoms aufgrund seiner geringen Effizienz in menschlichen Zellen nur wenig Anwendung. Unter Verwendung bekannter Proteine, die die DSB-Reparatur regulieren, haben wir Cas9-Fusionsproteine generiert, die NHEJ reduzieren und gleichzeitig HDR fördern. In verschiedenen Assays konnten wir zeigen, dass die neuartigen Cas-Fusionsproteine die präzise Editerrate sowohl in Zelllinien als auch in primären humanen Zellen um das bis zu 7-fache erhöhen. Die Fusionsproteine sind auch in Gegenwart von HDR-Reparaturmatrizen wirksam und reduzieren das Mutationsrisiko an On- und Off-Target-Stellen. Dieser bemerkenswerte Zugewinn an Sicherheit macht die neuen Cas9-Fusionsproteine zu einem attraktiven Werkzeug für die klinische Anwendung präziser Genomeditierungsstrategien. (Dr. Claudio Mussolino)*

2. **Fischer M, Olbrich P, Hadjadj J, Aumann V, Bakhtiar S, Barlogis V, von Bismarck P, Bloomfield M, Booth C, Buddingh EP, Cagdas D, Castelle M, Chan AY, Chandrakasan S, Chetty K, Cougoul P, Crickx E, Dara J, Deyà-Martínez A, Farmand S, Formankova R, Gennery AR, Gonzalez-Granado LI, Hagin D, Hanitsch LG, Hanzliková J, Hauck F, Ivorra-Cortés J, Kisand K, Kiykim A, Körholz J, Leahy TR, van Montfrans J, Nademi Z, Nelken B, Parikh S, Plado S, Ramakers J, Redlich A, Rieux-Laucat F, Rivière JG, Rodina Y, Júnior PR, Salou S, Schuetz C, Shcherbina A, Slatter MA, Touzot F, Unal E, Lankester AC, Burns S, Seppänen MRJ, Neth O, Albert MH, **Ehl S, Neven B, Speckmann C.** JAK inhibitor treatment for inborn errors of JAK/STAT signaling: An ESID/EBMT-IEWP retrospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Jan;153(1):275-286.e18. doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.018. Epub 2023 Nov 5. PMID: 37935260.**

*Inborn errors of immunity (IEI) with dysregulated JAK/STAT signaling present with variable manifestations of immune dysregulation and infections. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is potentially curative, but initially reported outcomes were poor. JAK inhibitors (JAKi) offer a targeted treatment option that may be an alternative or bridge to HSCT. However, data on their current use, treatment efficacy and adverse events are limited. Within this study we evaluated the current off-label JAKi treatment experience for JAK/STAT inborn errors of immunity (IEI) among European Society for Immunodeficiencies (ESID)/European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Inborn Errors Working Party (IEWP) centers. We collected data 69 patients, which represents the largest treatment cohort for these IEI published so far. Seventy-two percent of investigated patients were children. Our study suggests that JAKi may be highly effective and safe to treat symptomatic JAK/STAT IEI patients. Prospective studies to define optimal JAKi dosing for the variable clinical presentations and age ranges should be pursued. (Dr. Carsten Spreckmann)*

3. **Velasco Cárdenas RM, Brandl SM, Meléndez AV, Schlaak AE, Buschky A, Peters T, Beier F, Serrels B, Taromi S, Raute K, Hauri S, Gstaiger M, Lassmann S, Huppa JB, Boerries M, Andrieux G, Bengsch B, **Schamel WW, Minguet S.** Harnessing CD3 diversity to optimize CAR T cells. *Nat Immunol.* 2023 Dec;24(12):2135-2149. doi: 10.1038/s41590-023-01658-z. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37932456; PMCID: PMC10681901.**

*CAR-T cell therapy is often a last hope for many cancer patients when treatments like chemotherapy don't work. While this therapy can be very effective and safe, a major challenge is that the cells used in the treatment can become dysfunctional or "exhausted". In this study, Professors Minguet and Schamel have found a way to prevent this exhaustion, significantly improving the therapy's effectiveness in preclinical animal models.*

The T cell receptor is a highly complex receptor which main function is to recognize danger cells, such as cells infected by virus or tumour cells. Using the fundamental knowledge of how this receptor works, the authors have created novel synthetic receptors, known as chimeric antigen receptors or CARs, that once expressed in natural T cells redirect them to efficiently recognize tumour cells. Once the tumour cell is identified, the receptor should transmit signals to instruct the T cell to eliminate the tumour cells. The natural T cell receptor is very complex, with four proteins delivering those signals. In contrast, the synthetic CAR is greatly simplified. Before this ground-breaking study, all CARs have only one of the four different subunits, the so-called zeta subunit, that transmit the activation signals. In this study, it was demonstrated that the zeta subunit delivers too strong activation signals resulting in overwhelmed and exhausted T cells. In contrast, when any of the other subunits was used to create novel synthetic receptors, the signals were more balanced and better tolerated by the T cells, resulting thus in less exhaustion and more durable anti-tumour responses. This study thus concludes that the development of new CAR therapies should therefore consider strategies that can achieve a more balanced immune response. (Prof. Dr. Susana Minguet)

4. Kaiser FMP, **Janowska I**, Menafra R, de Gier M, Korzhenevich J, Pico-Knijnenburg I, Khatri I, Schulz A, Kuijpers TW, Lankester AC, Konstantinidis L, Erlacher M, Kloet S, van Schouwenburg PA, **Rizzi M\***, van der Burg M.\* IL-7 receptor signaling drives human B-cell progenitor differentiation and expansion. *Blood*. 2023 Sep 28;142(13):1113-1130. doi: 10.1182/blood.2023019721. PMID: 37369082; PMCID: PMC10644098.

*IL-7 (R) signalling is essential for murine B lymphopoiesis, where the absence of IL-7 signalling results in a NK-/T-/B- SCID phenotype. However, patients with mutations in the IL-7 signalling pathway present with NK-/T-/B+ SCID, indicating the ambiguous role of IL-7 in murine and human B cell development. The necessity of IL-7 for the proliferation and expansion of early B cell progenitors was demonstrated using flow cytometric analysis and single-cell RNA sequencing of IL-7R $\alpha$ -deficient patients, as well as in vitro modelling of human B lymphopoiesis. Furthermore, IL-7 signalling plays a pivotal role in guiding B-lymphoid cell development, with the promotion of BACH2, EBF1 and PAX5 expression. In contrast, IL-7-deficient early B cell progenitors continue to express myeloid-specific genes. Our study highlights the necessity of conditioning prior to transplantation, in order to promote immune reconstitution and resolve the B cell phenotype.* (Prof. Dr. Marta Rizzi)

5. **Forde AJ, Kolter J**, Zwicky P, **Baasch S, Lohrmann F, Eckert M, Gres V**, Lagies S, Gorka O, Rambold AS, Buescher JM, Kammerer B, Lachmann N, Prinz M, Groß O, Pearce EJ, Becher B, **Henneke P**. Metabolic rewiring tunes dermal macrophages in staphylococcal skin infection. *Sci Immunol*. 2023 Aug 18;8(86):eadg3517. doi: 10.1126/sciimmunol.adg3517. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37566679.

*The skin is a barrier organ that must tolerate bacteria on the surface, yet responds quickly when bacteria invade. In this work a novel flexible response mechanism involving macrophages, the most abundant immune cells of the skin, was discovered. In a local skin infection by staphylococci, macrophages are trained for an early and sustained response. This training involves messenger proteins released from T-cells and a profound change in glucose metabolism. In this way, skin macrophages integrate immediate antimicrobial activity with lasting protection against subsequent infections.* (Prof. Dr. Philipp Henneke)

6. **Caballero-Oteyza A**, Crisponi L, Peng XP, Yauy K, Volpi S, Giardino S, Freeman AF, **Grimbacher B, Proietti M**. GenIA, the Genetic Immunology Advisor database for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Mar;153(3):831-843. doi: 10.1016/j.jaci.2023.11.022. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38040041.

*To address the lack of a comprehensive platform synthesizing genotypic, phenotypic, and mechanistic information on inborn errors of immunity (IEIs), we created an expertly curated, patient-centered, multidimensional database called the Genetic Immunology Advisor (GenIA). This database compiles data from reviewed research articles. Initial data collection covered a set of pilot genes, demonstrating GenIA's ability to provide more thorough, up-to-date, and easily accessible IEI information compared to existing databases such as ClinGen, HPO, ClinVar, or OMIM. GenIA aims to capture the genetic, mechanistic, and phenotypic heterogeneity of IEIs and facilitate better diagnosis and research, supported by the involvement of the IEI community.* (Dr. Michele Proietti)

\*equal contribution

## 4.4 Neue Verbundforschungsprojekte

### 4.4.1 SFB1160

The CRC1160 explores a paradoxical aspect of immune-mediated pathology. Traditionally immune-mediated pathology is viewed as resulting from immune hyperactivity, leading to therapeutic strategies focused on immune suppression. However, recent insights reveal that such pathologies can also stem from impaired immune responses, as evidenced in primary immunodeficiencies (PID). Patients with PID not only show susceptibility to infections but also exhibit immune-mediated diseases like inflammatory bowel disease, autoimmunity, and other inflammatory conditions. This realization, termed the “IMPATH paradox,” challenges the conventional understanding of immune system dysfunctions and suggests that therapeutic interventions may also need to include immune stimulation or reconstitution.

The CRC1160 aims to deepen the understanding of immune-mediated diseases arising from these impaired immune responses. During its initial phases, the research confirmed that impaired immune functions can trigger significant inflammatory responses in various disease models beyond PID, including autoimmune diseases and severe pneumonia, among others. The consortium's efforts also enabled rapid responses to emerging challenges like the SARS-CoV-2 pandemic. In the upcoming phase, the research will delve into the molecular mechanisms driving these impaired immune reactions and explore novel therapeutic approaches. Specifically, the focus will be on understanding and potentially reversing or inducing T cell exhaustion, modulating B cell receptor activation related to autoimmunity, and targeting interactions between the immune system and the microbiome in conditions like graft-versus-host disease. Moreover, we aim to unravel the genetic factors affecting virus control and immune regulation, and develop therapies to manage these responses.

New projects and young investigators have been integrated into the IMPATH consortium to foster the next generation of immunologists and advance the scientific goals of this initiative. The continued exploration of the IMPATH paradox is anticipated to drive a significant shift in the treatment and understanding of immune-mediated diseases.

### 4.4.2 editCCR5

Trotz beachtlicher Fortschritte in der antiretroviralen Therapie, die die HIV-Infektion zu einer weitgehend beherrschbaren chronischen Erkrankung gemacht haben, stellen Medikamentenresistenz, Toxizität und die Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie nach wie vor große Herausforderungen dar. Stigmatisierung und Diskriminierung belasten die emotionale und psychische Gesundheit der Betroffenen zusätzlich. Der Wunsch nach einer heilenden Therapie, die das Virus vollständig eliminiert, ist bei den Patient\*innen stark präsent.

Unser BMBF-geförderte Projekt **editCCR5**, an dem mehrere CCI-Bereiche beteiligt sind, hat zum Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit eines neuartigen Medikaments zu untersuchen, das ein HIV-resistentes Immunsystem und damit eine funktionelle Heilung ermöglichen soll. In die Studie werden neun HIV-positive Patient\*innen mit malignem Lymphom einbezogen, die als Routinetherapie eine Chemotherapie und eine Stammzelltransplantation erhalten. Um eine HIV-Resistenz zu erzeugen, wird in den Stammzellen der Patient\*innen das *CCR5*-Gen mithilfe einer Genschere ausgeschaltet. Diese genetische Veränderung schützt natürlicherweise etwa 1% der Bevölkerung vor einer HIV-Infektion. In der anschließenden Beobachtungsphase werden immunologische und HIV-spezifische Parameter untersucht, um die Sicherheit und



Wirksamkeit des Medikaments zu beurteilen. Ein erfolgreicher Abschluss der Studie könnte neue Behandlungsmöglichkeiten für HIV-Infizierte auch ohne Krebserkrankung eröffnen.

## 5 Nachwuchsförderung

### 5.1 *IMMediate Advanced Clinician Scientist-Programm*

Das *Advanced Clinician Scientist* (ACS)-Programm *IMMediate*, „Immunvermittelte Erkrankungen“, wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. *IMMediate* ist ein sechsjähriges strukturiertes *Advanced Clinician Scientist*-Programm, das Fachärztinnen und Fachärzten mit einem Fokus auf immunvermittelte Erkrankungen ermöglicht, Forschung und Patientenversorgung flexibel zu kombinieren.

Wir gratulieren **Mariaelena Maccari**, die 2023 in das Förderprogramm aufgenommen wurde. Sie wird ihr Projekt „*Klinische Etablierung von Gentherapie für immunhämatologische Erkrankungen am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin in Freiburg*“ am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin und am Institut für Immundefizienz durchführen.

Zum Inhalt: Angeborene Störungen des hämatopoetischen Systems können zu schweren Erkrankungen führen. Die Stammzelltransplantation kann eine Heilung ermöglichen, ist aber nicht immer problemlos durchführbar. Der Ersatz/die Korrektur des betroffenen Gens in T-Zellen oder hämatopoetischen Stammzellen (Gentherapie) stellt eine alternative gezielte kausale Therapie dar. Das Ziel des Projekts ist die Einrichtung einer translationalen Einheit für Gentherapie zur klinisch-wissenschaftlichen Durchführung von Gentherapiestudien in der Pädiatrie in Freiburg. Dafür erforderlich sind exzellente Kenntnisse über das Entstehen, die Biologie und den Verlauf potentieller Zielerkrankungen sowie eine etablierte Struktur mit reibungslosen Abläufen und Verbindungen zwischen den wissenschaftlichen, klinischen und regulatorischen Ebenen.

### 5.2 CCI-Graduiertenprogramm

Für Doktoranden, die nicht Teil der SGBM sind, hat das CCI ein eigenes strukturiertes Graduiertenprogramm eingeführt. Im Jahr 2023 waren 29 Studierende in diesem Programm registriert. Zusammen mit der SGBM stellt dieses strukturierte Programm sicher, dass alle Studierenden einen Promotionsausschuss haben, der sich einmal jährlich trifft.

Der Promotionsausschuss besteht aus dem betreuenden PI, zwei weiteren PIs und dem Koordinator. Die Sitzungen beinhalten einen vertraulichen Teil ohne den PI bzw. ohne den Studierenden, um mögliche Defizite bei der Betreuung, der Forschung oder der Durchführung der Doktorarbeit zu identifizieren und zu analysieren. Die Ergebnisse und Empfehlungen werden in einem schriftlichen Protokoll dokumentiert.

Weitere Aktivitäten des Graduiertenprogramms umfassen:

- Organisation von Soft-Skill-Kursen zu Themen wie Zeitmanagement, Führungskompetenz und Konfliktmanagement
- Vorträge über Fördermöglichkeiten
- Wöchentliche Seminarreihe "Immunity & Infection" mit führenden internationalen Referenten

- Möglichkeit für Doktoranden, Credits an der Fakultät für Biologie zu erwerben
- Wissenschaftliche Masterclasses vor den Seminaren für zusätzliche Diskussionsplattformen
- Monatliche Termine für Referenten, die von Nachwuchsforschern eingeladen werden
- Jährlicher Retreat für alle Doktoranden des Programms mit externen Referenten

Das Programm zielt darauf ab, die Sichtbarkeit und Vernetzung der Nachwuchsforscher in den frühen Stadien ihrer Karriere zu erhöhen und ihnen die Möglichkeit zu geben, zukünftige Karriereschritte wie Postdoc-Praktika oder Kollaborationsbesuche zu diskutieren. Zudem sollen Einblicke in wissenschaftliche, akademische oder Managementkarrieren vermittelt werden.

## **6 Pressemitteilungen 2023**

Stellvertretend für die umfangreiche Pressearbeit unseres Zentrums werden hier zwei Pressemitteilungen exemplarisch vorgestellt:

### ***31.05.2023 - Millionenförderung für Forschung zu KI, Immundefekten und Zellulärem Selbstmord***

Mit insgesamt 37 Millionen Euro fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft die Universitätsmedizin in Freiburg: Neu bewilligt wurden ein Sonderforschungsbereich (SFB) zum Thema Künstliche Intelligenz in der Medizin unter Leitung von Forschenden des Universitätsklinikums Freiburg und der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg sowie ein Sonderforschungsbereich-Transregio zum zellulären Selbstmord, an dem Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Freiburg maßgeblich beteiligt sind. Verlängert wurden ein Sonderforschungsbereich zu Immundefekten sowie ein weiterer zu zellulären Proteinmaschinerien. Alle Förderanträge laufen vier Jahre [...].

### ***14.11.2023 - Innovative Zellmodelle können Krebsimmuntherapie sicherer machen***

Eine aktuelle Studie des Instituts für Transfusionsmedizin und Gentherapie und des Centrums für Chronische Immundefizienz (CCI) am Universitätsklinikum Freiburg zeigt vielversprechende Ansätze zur Reduzierung von Nebenwirkungen bei der CAR-T-Zelltherapie, speziell dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS). Das CRS kann sich in leichten Fällen als grippeähnliche Symptome wie Fieber, Übelkeit oder Schüttelfrost äußern. In schweren Fällen kann es jedoch lebensbedrohliche Reaktionen zur Folge haben. Die Forschung, veröffentlicht am 6. November 2023 in der Zeitschrift *Cells*, hebt die Bedeutung dieser Entdeckungen für Patient\*innen mit Blutkrebs hervor, bei denen bisherige Behandlungsmethoden mit signifikanten Nebenwirkungen verbunden waren [...].

Die ausführlichen Pressemitteilungen des Jahres 2023 finden sich unter: <https://www.uniklinik-freiburg.de/cci/aktuelles/pressemitteilungen.html>

## 7 Veranstaltungen 2023

### 7.1 PhD Retreat



Vom 5. bis 6. Juli 2023 fand im Bildungshaus Kloster St. Ulrich das jährliche Doktorandenretreat für Nachwuchswissenschaftler\*innen aus den Lebenswissenschaften statt, an dem 27 Teilnehmer\*innen anwesend waren.

Die Kernpunkte des Retreats waren:

- Vorträge der Doktoranden zu ihren aktuellen Forschungsprojekten mit anschließenden Fragerunden für Feedback
- Posterpräsentationen der Teilnehmer zu ihren Forschungsarbeiten für detaillierte Erläuterungen und fachlichen Austausch
- Zwei externe Sprecher\*innen teilten ihre Expertise und boten Einblicke in aktuelle Forschungsthemen
- Zahlreiche Möglichkeiten für Networking, Kontaktknüpfung und Diskussion potenzieller Kollaborationen während der Pausen und Aktivitäten

Das Retreat war ein großer Erfolg und ermöglichte den Teilnehmer\*innen wissenschaftlichen Austausch, neue Erkenntnisse, frische Motivation und wertvolle Vernetzung. Es unterstrich die Bedeutung interdisziplinärer Zusammenarbeit und leistete einen wichtigen Beitrag zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

### 7.2 PI/Postdoc Retreat



Am 21.& 22.11.2023 fand im Haus Felberg-Falkau das jährliche PI/Postdoc Retreat statt. Neben der Präsentation aktueller Forschungsergebnisse und wissenschaftlicher Erkenntnisse, war ein primärer Inhalt der Veranstaltung, die Vernetzung und der Austausch zwischen PIs und Postdocs weiter zu fördern.

Die Veranstaltung verlief äußerst erfolgreich und sorgte für neue Impulse und Erkenntnisse welche vor allem durch den intensiven Austausch entstehen konnten.

### 7.3 ZTZ+IMITATE Network Symposium mit Sommer-Party 2023



Am 20.07.2024 fand zwischen den Gebäuden ZTZ und IMITATE das Network Symposium mit anschließendem Sommerfest statt. Ziel der Veranstaltung war es, Kontakte und Netzwerke zwischen dem ZTZ und dem IMITATE zu knüpfen und zu festigen. Ein zentraler Tagesordnungspunkt der Veranstaltung war der Science Slam, bei dem die Wissenschaftler\*innen die Möglichkeit hatten, Inhalte ihrer Forschung auf kreative Art und Weise darzustellen. Die Veranstaltung wurde sehr gut angenommen und als großer Erfolg gewertet.

## 8 Anhang

Im Folgenden werden die 53 Publikationen aus dem Jahr 2023 dargestellt, welche eine\*n mit dem CCI-affilierte\*n Erst- oder Letztautor\*in aufweisen. CCI-affilierte Autor\*innen sind fett gedruckt.

1. **Lohrmann, F.**, M. Hufnagel, M. Kunze, B. Afshar, R. Creti, A. Detcheva, J. Kozakova, J. Rodriguez-Granger, U. B. S. Sørensen, I. Margarit, D. Maione, D. Rinaudo, G. Orefici, J. Telford, M. de la Rosa Fraile, M. Kilian, A. Efstratiou, R. Berner\*, and P. Melin\*. 2022. Neonatal invasive disease caused by *Streptococcus agalactiae* in Europe: the DEVANI multi-center study. **Infection** 10.1007/s15010-022-01965-x: 1-11.
2. **Rush-Kittle, J., L. Gámez-Díaz, and B. Grimbacher.** 2022. Inborn errors of immunity associated with defects of self-tolerance checkpoints: The CD28 family. **Pediatr Allergy Immunol** 33: e13886.
3. Smits, B.\*, **S. Goldacker\***, S. Seneviratne, M. Malphettes, H. Longhurst, O. E. Mohamed, C. Witt-Rautenberg, L. Leeman, E. Schwaneck, I. Raymond, K. Meghit, **A. Uhlmann**, C. Winterhalter, J. van Montfrans, **M. Klima**, S. Workman, C. Fieschi, L. Lorenza, S. Boyle, S. Onyango-Odera, S. Price, M. Schmalzing, V. Aurillac, A. Prasse, I. Hartmann, J. J. Meerburg, M. Kemner-van de Corput, H. Tiddens, **B. Grimbacher**, P. Kelleher, S. Y. Patel, A. S. Korganow, J. F. Viillard, H. P. Tony, C. Bethune, H. Schulze-Koops, T. Witte, A. Huissoon, H. Baxendale, S. Grigoriadou, E. Oksenhendler, S. O. Burns, and **K. Warnatz.** 2022. The efficacy and safety of systemic corticosteroids as first line treatment for granulomatous lymphocytic interstitial lung disease. **J Allergy Clin Immunol** 10.1016/j.jaci.2022.12.813.
4. **Frede, N.**, R. Lorenzetti, J. M. Hüppe, **I. Janowska**, A. Troilo, **M. T. Schleyer**, A. C. Venhoff, **R. E. Voll**, J. Thiel, N. Venhoff\*, and **M. Rizzi\***. 2023. JAK inhibitors differentially modulate B cell activation, maturation and function: A comparative analysis of five JAK inhibitors in an in-vitro B cell differentiation model and in patients with rheumatoid arthritis. **Front Immunol** 14: 1087986.
5. **Maccari, M. E.**, P. Schneider, C. R. Smulski, A. Meinhardt, F. Pinto, L. I. Gonzalez-Granado, C. Schuetz, M. P. Sica, **M. Gross**, **I. Fuchs**, **P. Kury**, **M. Heeg**, T. Vocat, L. Willen, C. Thomas, R. Hühn, A. Magerus, M. Lorenz, **K. Schwarz**, F. Rieux-Laucat, **S. Ehl**, and **A. Rensing-Ehl.** 2023. Revisiting autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by Fas ligand mutations. **J Allergy Clin Immunol** 10.1016/j.jaci.2022.11.028.
6. Martelius, T., M. R. J. Seppänen, and **K. Warnatz.** 2022. Editorial: Updates on the pathogenesis of common variable immunodeficiency (CVID). **Front Immunol** 13: 1130418.
7. **Zarghamian, P., J. Klermund, and T. Cathomen.** 2022. Clinical genome editing to treat sickle cell disease- A brief update. **Front Med (Lausanne)** 9: 1065377.
8. **Zink, A., S. Zenke**, T. Wiese, N. Beyersdorf, T. Lämmermann, and **J. C. Rohr.** 2023. Analyzing trogocytosis of T lymphocytes by flow cytometry and confocal microscopy. **STAR Protoc** 4: 102013.
9. **Cousin, V. N.**, G. F. Perez, **K. J. Payne**, **R. E. Voll**, **M. Rizzi**, C. G. Mueller, and **K. Warnatz.** 2023. Lymphoid stromal cells - potential implications for the pathogenesis of CVID. **Front Immunol** 14: 1122905.
10. Lim, Y. W., **N. J. Ramirez**, M. A. Asensio, Y. Chiang, **G. Müller**, **P. Mrovecova**, **N. Mitsuiki**, **M. Krausz**, **N. Camacho-Ordóñez**, **K. Warnatz**, A. S. Adler, and **B. Grimbacher.** 2023. Sequencing the B Cell Receptor Repertoires of Antibody-Deficient Individuals With and Without Infection Susceptibility. **J Clin Immunol** 10.1007/s10875-023-01448-0.
11. **Speckmann, C.**, U. Nennstiel, M. Hönig, M. H. Albert, S. Ghosh, C. Schuetz, I. Brockow, F. Hörster, T. Niehues, **S. Ehl**, V. Wahn, S. Borte, K. Lehmborg, U. Baumann, R. Beier, R. Krüger, S. Bakhtiar, J. S. Kuehl, C. Klemann, U. Kontny, U. Holzer, A. Meinhardt, H. Morbach, N. Naumann-Bartsch, T. Rothoefel, A. Y. Kreins, E. G. Davies, D. T. Schneider, H. V. Bernuth, T. Klingebiel, G. F. Hoffmann, A. Schulz, and F. Hauck. 2023. Prospective Newborn Screening for SCID in Germany: A First Analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). **J Clin Immunol** 10.1007/s10875-023-01450-6: 1-14.

12. **Haberstroh, H., A. Hirsch, S. Goldacker, N. Zessack, K. Warnatz, B. Grimbacher, and U. Salzer.** 2023. A Toolkit for Monitoring Immunoglobulin G Levels from Dried Blood Spots of Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 10.1007/s10875-023-01464-0: 1-8.
13. **Keller, B., and K. Warnatz.** 2023. T-bet(high)CD21(low) B cells: the need to unify our understanding of a distinct B cell population in health and disease. *Curr Opin Immunol* 82: 102300.
14. **Nöltner, C., A. Bulashevskaya, K. Hübscher, H. Haberstroh, B. Grimbacher\*, and M. Proietti\*.** 2023. Fecal Immunoglobulin Levels as a Modifier of the Gut Microbiome in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 10.1007/s10875-023-01469-9.
15. **Carusillo, A., S. Haider, R. Schäfer, M. Rhiel, D. Türk, K. O. Chmielewski, J. Klermund, L. Mosti, G. Andrieux, R. Schäfer, T. I. Cornu, T. Cathomen, and C. Mussolino.** 2023. A novel Cas9 fusion protein promotes targeted genome editing with reduced mutational burden in primary human cells. *Nucleic Acids Res* 10.1093/nar/gkad255.
16. **Geier, C. B., R. E. Voll, and K. Warnatz.** 2023. [Principles of the diagnostics of inborn errors of immunity]. *Z Rheumatol* 82: 285-297.
17. **Schütze, K.\*, M. Groß\*, K. Cornils, K. Wustrau, S. Schneppenheim, H. Lenhartz, G. C. Korenke, G. Janka, S. Ledig, I. Müller, S. Ehl, and K. Lehmborg.** 2023. MAP kinase activating death domain deficiency is a novel cause of impaired lymphocyte cytotoxicity. *Blood Adv* 7: 1531-1535.
18. **Staus, P., S. Rusch, S. El-Helou, G. Müller, M. Krausz, U. Geisen, A. Caballero-Oteyza, R. Krüger, S. Bakhtiar, M. A. Lee-Kirsch, M. Fasshauer, U. Baumann, B. F. Hoyer, J. Farela Neves, M. Borte, M. Carrabba, F. Hauck, S. Ehl, P. Bader, H. von Bernuth, F. Atschekzei, M. R. J. Seppänen, K. Warnatz, A. Nieters, G. Kindle\*, and B. Grimbacher\*.** 2023. The GAIN Registry - a New Prospective Study for Patients with Multi-organ Autoimmunity and Autoinflammation. *J Clin Immunol* 10.1007/s10875-023-01472-0: 1-13.
19. **Bintalib, H. M., A. van de Ven, J. Jacob, J. R. Davidsen, B. Fevang, L. G. Hanitsch, M. Malphettes, J. van Montfrans, P. J. Maglione, C. Milito, J. Routes, K. Warnatz\*, and J. R. Hurst\*.** 2023. Diagnostic testing for interstitial lung disease in common variable immunodeficiency: a systematic review. *Front Immunol* 14: 1190235.
20. **Carusillo, A., S. Haider, R. Schäfer, M. Rhiel, D. Türk, K. O. Chmielewski, J. Klermund, L. Mosti, G. Andrieux, R. Schäfer, T. I. Cornu, T. Cathomen, and C. Mussolino.** 2023. A novel Cas9 fusion protein promotes targeted genome editing with reduced mutational burden in primary human cells. *Nucleic Acids Res* 51: 4660-4673.
21. **Maccari, M. E., C. Tron, and C. Speckmann.** 2023. JAKi Salvage Therapy Followed by Curative Cord Blood Transplantation in a XIAP-Deficient Infant with Relapsing HLH. *J Clin Immunol* 10.1007/s10875-023-01522-7.
22. **Ott, N., L. Faletti, M. Heeg, V. Andreani, and B. Grimbacher.** 2023. JAKs and STATs from a Clinical Perspective: Loss-of-Function Mutations, Gain-of-Function Mutations, and Their Multidimensional Consequences. *J Clin Immunol* 10.1007/s10875-023-01483-x.
23. **Wegehaupt, O., A. Endo, and A. Vassall.** 2023. Superspreading, overdispersion and their implications in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: a systematic review and meta-analysis of the literature. *BMC Public Health* 23: 1003.
24. **Brauer\*, N., Y. Maruta\*, M. Lisci, K. Strege, I. Oschlies, H. Nakamura, S. Böhm, K. Lehmborg, L. Brandhoff, S. Ehl, N. Parvaneh, W. Klapper, M. Fukuda, G. M. Griffiths, H. C. Hennies, T. Niehues, and S. Ammann.** 2023. Immunodeficiency with susceptibility to lymphoma with complex genotype affecting energy metabolism (FBP1, ACAD9) and vesicle trafficking (RAB27A). *Front Immunol* 14: 1151166.
25. **Kaiser FMP, Janowska I\*, Menafrá R, de Gier M, Korzhenevich J, Pico-Knijnenburg I, Khatri I, Schulz AS, Kuijpers TW, Lankester AC, Konstantinidis L, Erlacher M, Kloet SL, van Schouwenburg PA, Rizzi M\*, van der Burg M.** IL-7 receptor signaling drives human B-cell progenitor differentiation and expansion. *Blood.* 2023

26. **Maccari, M. E., M. Wolkewitz, C. Schwab, [...], G. R. Kindle, C. Klemann, P. Koletsi, S. Koltan, I. Kondratenko, J. Körholz, R. Krüger, E. Jeziorski, R. Levy, G. Le Guenno, G. Lefevre, V. Lougaris, A. Marzollo, N. Mahlaoui, M. Malphettes, A. Meinhardt, E. Merlin, I. Meyts, T. Milota, F. Moreira, D. Moshous, A. Mukhina, O. Neth, J. Neubert, B. Neven, A. Nieters, R. Nove-Josserand, E. Oksenhendler, A. Ozen, P. Olbrich, A. Perlat, M. Pac, J. P. Schmid, L. Pacillo, A. Parra-Martinez, O. Paschenko, I. Pellier, A. P. Sefer, A. Plebani, D. Plantaz, S. Prader, L. Raffray, H. Ritterbusch, J. G. Riviere, B. Rivalta, S. Rusch, I. Sakovich, S. Savic, R. Scheible, N. Schleinitz, C. Schuetz, A. Schulz, A. Sediva, M. Semeraro, S. O. Sharapova, A. Shcherbina, M. A. Slatter, G. Sogkas, P. Soler-Palacin, C. Speckmann, J. L. Stephan, F. Suarez, A. Tommasini, J. Trück, A. Uhlmann, K. J. van Aerde, J. van Montfrans, H. von Bernuth, K. Warnatz, T. Williams, A. J. Worth, W. Ip, C. Picard, E. Catherinot, Z. Nademi, B. Grimbacher, L. R. Forbes Satter, S. Kracker, A. Chandra, A. M. Condliffe, and S. Ehl.** 2023. Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome: Update from the ESID Registry and comparison with other autoimmune-lymphoproliferative inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 10.1016/j.jaci.2023.06.015.
27. **Raute, K., J. Strietz\*, M. A. Parigiani\*, G. Andrieux, O. S. Thomas, K. M. Kistner, M. Zintchenko, P. Aichele, M. Hofmann, H. Zhou, W. Weber, M. Boerries, M. Swamy, J. Maurer, and S. Minguet.** 2023. Breast Cancer Stem Cell-Derived Tumors Escape from  $\gamma\delta$  T-cell Immunosurveillance In Vivo by Modulating  $\gamma\delta$  T-cell Ligands. *Cancer Immunol Res* 11: 810-829.
28. **Sindram, E.\*, A. Caballero-Oteyza\*, N. Kogata, S. Huang, Z. Alizadeh, L. Gamez-Díaz, M. R. Fazlollahi, X. Peng, B. Grimbacher, M. Way\*, and M. Proietti\*.** 2023. ARPC5 deficiency leads to severe early onset systemic inflammation and mortality. *Dis Model Mech* 10.1242/dmm.050145.
29. **Korzhenovich, J., I. Janowska, M. van der Burg, and M. Rizzi.** 2023. Human and mouse early B cell development: So similar but so different. *Immunol Lett* 261: 1-12.
30. **Baasch, S., J. Henschel, and P. Henneke.** 2024. Combined Host-Pathogen Fate Mapping to Investigate Lung Macrophages in Viral Infection. *Methods Mol Biol* 2713: 347-361.
31. **Dettmer-Monaco, V.\*, K. Weißert\*, S. Ammann, G. Monaco, L. Lei, L. Gräbel, M. Rhiel, J. Rositzka, M. M. Kaufmann, K. Geiger, G. Andrieux, J. Lao, G. Thoulass, C. Schell, M. Boerries, A. L. Illert, T. I. Cornu, S. Ehl, P. Aichele\*, and T. Cathomen\*.** 2023. Gene editing of hematopoietic stem cells restores T-cell response in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 10.1016/j.jaci.2023.08.003.
32. **Forde, A. J., and J. Kolter.** 2024. Isolation and Flow Cytometry Analysis of Macrophages from the Dermis. *Methods Mol Biol* 2713: 159-169.
33. **Forde, A. J., J. Kolter\*, P. Zwicky\*, S. Baasch, F. Lohrmann, M. Eckert, V. Gres, S. Lagies, O. Gorka, A. S. Rambold, J. M. Buescher, B. Kammerer, N. Lachmann, M. Prinz, O. Groß, E. J. Pearce, B. Becher\*, and P. Henneke\*.** 2023. Metabolic rewiring tunes dermal macrophages in staphylococcal skin infection. *Sci Immunol* 8: eadg3517.
34. **Scheible, R., F. Thomczyk, M. Blum, M. Rautenberg, A. Prunotto, S. Yazijy, and M. Boeker.** 2023. Integrating row level security in i2b2: segregation of medical records into data marts without data replication and synchronization. *JAMIA Open* 6: ooad068.
35. **Ghosh, S., M. H. Albert, F. Hauck, M. Hönig, C. Schütz, A. Schulz, and C. Speckmann.** 2023. [Newborn screening for severe combined immunodeficiencies (SCID) in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 10.1007/s00103-023-03773-6.
36. **Idstein, V., A. K. Ehret, O. S. Yousefi, and W. W. Schamel.** 2023. Engineering of an Optogenetic T Cell Receptor Compatible with Fluorescence-Based Readouts. *ACS Synth Biol* 12: 2857-2864.
37. **Kaiser, F. M. P.\*, I. Janowska\*, R. Menafrá, M. de Gier, J. Korzhenevich, I. Pico-Knijnenburg, I. Khatri, A. Schulz, T. W. Kuijpers, A. C. Lankester, L. Konstantinidis, M. Erlacher, S. Kloet, P. A. van Schouwenburg, M. Rizzi\*, and M. van der Burg\*.** 2023. IL-7 receptor signaling drives human B-cell progenitor differentiation and

expansion. **Blood** 142: 1113-1130.

38. Kapp, F. G., S. Kretschmer, C. C. A. Beckmann, L. Wäsch, A. Molitor, R. Carapito, M. Schubert, N. Lucas, S. Conrad, S. Poignant, B. Isidor, M. Rohlf, A. P. Kisaarslan, D. Schanze, M. Zenker, A. Schmitt-Graeff, B. Strahm, A. Peters, A. Yoshimi, W. Driever, T. Zillinger, C. Günther, S. Maharana, K. Guan, C. Klein, **S. Ehl**, C. M. Niemeyer, E. Unal, S. Bahram, F. Hauck, M. A. Lee-Kirsch, and **C. Speckmann**. 2023. C-terminal variants in CDC42 drive type I interferon-dependent autoinflammation in NOCARH syndrome reversible by ruxolitinib. **Clin Immunol** 256: 109777.
39. Pellé, O.\*, S. Moreno\*, M. R. Lorenz\*, Q. Riller, M. Fuehrer, M. C. Stolzenberg, **M. E. Maccari**, C. Lenoir, M. Cheminant, T. Hinze, H. F. Hebart, **C. König**, A. Schvartz, Y. Schmitt, A. Vinit, E. Henry, A. Touzart, P. Villarese, P. Isnard, N. Neveux, J. Landman-Parker, C. Picard, F. Fouyssac, B. Neven, **B. Grimbacher**, **C. Speckmann**, A. Fischer, S. Latour, **K. Schwarz**, **S. Ehl**, F. Rieux-Laucat, **A. Rensing-Ehl\***, and A. Magérous\*. 2023. Combined germline and somatic Human FADD mutations cause autoimmune lymphoproliferative syndrome. **J Allergy Clin Immunol** 10.1016/j.jaci.2023.09.028.
40. Peng, X. P., **M. S. Al-Ddafari**, **A. Caballero-Oteyza**, C. El Mezouar, **P. Mrovecova**, S. E. Dib, Z. Massen, M. C. Smahi, A. Faiza, R. T. Hassaine, G. Lefranc, M. Aribi, and **B. Grimbacher**. 2023. Next generation sequencing (NGS)-based approach to diagnosing Algerian patients with suspected inborn errors of immunity (IEIs). **Clin Immunol** 256: 109758.
41. Rojas-Restrepo, J., **E. Sindram**, **S. Zenke**, **H. Haberstroh**, **N. Mitsuiki**, **A. Gabrysch**, **K. Huebscher**, **S. Posadas-Cantera**, **M. Krausz**, R. Kobbe, **J. C. Rohr**, **B. Grimbacher**, and **L. Gámez-Díaz**. 2023. Functional Relevance of CTLA4 Variants: an Upgraded Approach to Assess CTLA4-Dependent Transendocytosis by Flow Cytometry. **J Clin Immunol** 10.1007/s10875-023-01582-9.
42. **Toskov, V.**, and **S. Ehl**. 2023. Autoimmune lymphoproliferative immunodeficiencies (ALPID) in childhood: breakdown of immune homeostasis and immune dysregulation. **Mol Cell Pediatr** 10: 11.
43. Vanselow, S., L. Hanitsch, F. Hauck, J. Körholz, **M. E. Maccari\***, A. Meinhardt, G. Sogkas, C. Schuetz\*, and **B. Grimbacher\***. 2023. Future Directions in the Diagnosis and Treatment of APDS and IEI: a Survey of German IEI Centers. **Front Immunol** 14: 1279652.
44. Rolles, B., **A. Caballero-Oteyza**, **M. Proietti**, **S. Goldacker**, **K. Warnatz**, **N. Camacho-Ordóñez**, S. Prader, J. P. Schmid, M. Vieri, S. Isfort, R. Meyer, M. Kirschner, T. H. Brümmendorf, F. Beier, and **B. Grimbacher**. 2023. Telomere biology disorders may manifest as common variable immunodeficiency (CVID). **Clin Immunol** 257: 109837.
45. Velasco Cárdenas, R. M., S. M. Brandl, A. V. Meléndez, A. E. Schlaak, A. Buschky, T. Peters, F. Beier, B. Serrels, S. Taromi, K. Raute, S. Hauri, M. Gstaiger, S. Lassmann, J. B. Huppa, M. Boerries, G. Andrieux, B. Bengsch, **W. W. Schamel**, and **S. Minguet**. 2023. Harnessing CD3 diversity to optimize CAR T cells. **Nat Immunol** 24: 2135-2149.
46. **Freudenhammer, M.**, **M. Hufnagel**, M. Steib-Bauert, U. Mansmann, K. de With, M. Fellhauer, and W. V. Kern. 2023. Antibiotic use in pediatric acute care hospitals: an analysis of antibiotic consumption data from Germany, 2013-2020. **Infection**.
47. **Fischer, M.**, P. Olbrich, J. Hadjadj, V. Aumann, S. Bakhtiar, V. Barlogis, P. von Bismarck, M. Bloomfield, C. Booth, E. P. Buddingh, D. Cagdas, M. Castelle, A. Y. Chan, S. Chandrakasan, K. Chetty, P. Cougoul, E. Crickx, J. Dara, A. Deyà-Martínez, S. Farmand, R. Formankova, A. R. Gennery, L. I. Gonzalez-Granado, D. Hagin, L. G. Hanitsch, J. Hanzliková, F. Hauck, J. Ivorra-Cortés, K. Kisand, A. Kiykim, J. Körholz, T. R. Leahy, J. van Montfrans, Z. Nademi, B. Nelken, S. Parikh, S. Plado, J. Ramakers, A. Redlich, F. Rieux-Laucat, J. G. Rivière, Y. Rodina, P. R. Júnior, S. Salou, C. Schuetz, A. Shcherbina, M. A. Slatter, F. Touzot, E. Unal, A. C. Lankester, S. Burns, M. R. J. Seppänen, O. Neth, M. H. Albert, **S. Ehl**, B. Neven, and **C. Speckmann**. 2023. JAK inhibitor treatment for inborn errors of JAK/STAT signaling: An ESID/EBMT-IEWP retrospective study. **J Allergy Clin Immunol**.
48. **Dibas, A.**, **M. Rhiel**, **V. B. Patel**, G. Andrieux, M. Boerries, **T. I. Cornu**, **J. Alzubi**, and **T. Cathomen**. 2023. Cell-Based Models of 'Cytokine Release Syndrome' Endorse CD40L and Granulocyte-Macrophage Colony-



*Stimulating Factor Knockout in Chimeric Antigen Receptor T Cells as Mitigation Strategy. Cells 12.*

49. Magerus, A., **A. Rensing-Ehl**, V. K. Rao, D. Teachey, F. Rieux-Laucat, and **S. Ehl**. 2023. Autoimmune-lymphoproliferative immunodeficiencies (ALPID) A proposed approach to redefining ALPS and other lymphoproliferative immune disorders. *J Allergy Clin Immunol*.
50. **Rensing-Ehl, A.**, M. R. Lorenz, M. Führer, W. Willenbacher, E. Willenbacher, S. Sopper, M. Abinun, **M. E. Maccari, C. König, P. Haegele, S. Fuchs, C. Castro, P. Kury, O. Pelle, C. Klemann, M. Heeg, J. Thalhammer, O. Wegehaupt, M. Fischer, S. Goldacker, B. Schulte, S. Biskup, P. Chatelain, V. Schuster, K. Warnatz, B. Grimbacher, A. Meinhardt, D. Holzinger, P. T. Oommen, T. Hinze, H. Hebart, K. Seeger, K. Lehmborg, T. R. Leahy, A. Claviez, S. Vieth, F. H. Schilling, I. Fuchs, M. Groß, F. Rieux-Laucat, A. Magerus, C. Speckmann, K. Schwarz, and S. Ehl**. 2023. Abnormal biomarkers predict complex FAS or FADD defects missed by exome sequencing. *J Allergy Clin Immunol*.
51. Uzel, G., **B. Keller**, and **K. Warnatz**. 2023. Hypogammaglobulinemia and immune dysregulation - not just two sides of a coin. *J Allergy Clin Immunol*.
52. **Boehm, T.** 2023. The chilling origin of germinal centers. *Sci Immunol* 8: ead11470.
53. **Caballero-Oteyza, A.**, L. Crisponi, X. P. Peng, K. Yauy, S. Volpi, S. Giardino, A. F. Freeman, **B. Grimbacher**, and **M. Proietti**. 2023. GenIA, the Genetic Immunology Advisor database for Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol*.

\*equal contribution